

Evaluatie van de passage van flumazenil over de bloed-hersen barriere in farmacoresistente patienten met temporaalkwab epilepsie

Gepubliceerd: 26-11-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

(1) Het bepalen van de invloed van de P-gp functie ter plaatse van de bloed-hersen barriere op de flumazenil binding aan de GABAA-receptor in farmacoresistente patienten met temporaalkwab epilepsie, gebruikmakend van PET met [11C]flumazenil als...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Convulsies (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37282

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bloed-hersen barriere passage van flumazenil in epilepsie patienten

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

temporaalkwab epilepsie / epilepsie dat ontstaat in de slaapkwab van de hersenen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: EURIPIDES (European Research initiative to develop Imaging

Probes for early In-vivo Diagnosis and Evaluation of response to therapeutic Substances).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epilepsie, Flumazenil, P-glycoproteïne, Positron-Emission Tomography

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De invloed van de P-gp functie ter plaatse van de bloed-hersen barriere op de flumazenil binding aan de GABAA-receptor in farmacoresistente patienten met temporaalkwab epilepsie.

Secundaire uitkomstmaten

(1) Het effect van tariquidar op de cerebrale bloedstroom.

Als er een effect van tariquidar op de cerebrale bloedstroom is:

(2) Het effect van de veranderde cerebrale bloedstroom op de [^{11}C]flumazenil opname.

Als flumazenil een P-gp substraat is:

(3) Kwantificeren van de upregulatie van P-gp door temporaalkwab epilepsie, door de PET-data van farmacoresistente patienten te vergelijken met die van gezonde vrijwilligers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Resistentie voor huidige medicamenteuze behandelingen is een belangrijk probleem in ongeveer 30% van alle mensen die epilepsie ontwikkelen. Zodoende is

het erg belangrijk om nieuwe en effectievere behandelstrategieën te ontwikkelen.

P-glycoproteïne (P-gp) is een efflux transporter (lid van de zogenaamde multi-drug resistance (MDR)- familie), op de bloed-hersen barriere, die substraten de hersenen uit transporteert (waaronder neurologische medicatie) naar het bloed en de cerebrospinale vloeistof. Er wordt gedacht dat P-gp overexpressie een belangrijk mechanisme van farmacoresistentie bij epilepsie is. Verschillende invasieve technieken die zijn toegepast in dierstudies met epilepsie toonden upregulatie van P-gp. Op dit moment is het bevestigen van P-gp upregulatie in refractaire patienten alleen mogelijk door onderzoek van post-mortem of chirurgisch verwijderd hersenweefsel. De mogelijkheid om via non-invasieve beeldvormende methoden de distributie en functie van P-gp in de hersenen te bepalen is dan ook ontzettend belangrijk.

Op dit moment is alleen [11C]verapamil met positron emission tomography (PET) beschikbaar om de P-gp functie te bepalen, maar dit is geen ideale ligand voor dit doel. Nieuwe beeldvormende tracers, die de P-gp functie in kaart zouden kunnen brengen, moeten worden geevalueerd. Zo'n tracer kan dan gebruikt worden om een non-invasieve moleculaire beeldvormende techniek te bewerkstelligen, die het mogelijk maakt om de rol van P-gp in de pathofysiologie en behandel mogelijkheden bij epilepsie en andere neurologische aandoeningen te kunnen bepalen.

Dit project maakt deel uit van een groter project, genaamd EURIPIDES (European Research initiative to develop Imaging Probes for early In-vivo Diagnosis and Evaluation of response to therapeutic Substances). Een van de belangrijkste doelen van dit project is het bepalen van de mate waarin P-gp upregulatie de binding van een reeds bestaande PET ligand beïnvloed waarvan gedacht wordt dat het een P-gp substraat is. Het gaat hier over de tracer [11C]flumazenil.

Flumazenil is een ligand die bindt aan de GABAA-receptor, maar heeft geen agonistische of antagonistische werking op deze receptor. Gelabeld met [11C] wordt flumazenil frequent gebruikt bij het PET scannen van epilepsie patienten om veranderingen in GABAA-receptor dichtheid te bepalen en om het epilepsie focus voor operatieve resectie te lokaliseren. Er is gedetailleerde informatie uit dier- en in vitro studies waaruit blijkt dat flumazenil een P-gp substraat is. Als dit het geval is, zouden veranderingen in P-gp expressie of P-gp functie de interpretatie van de GABAA-receptor data kunnen compromitteren.

Doel van het onderzoek

(1) Het bepalen van de invloed van de P-gp functie ter plaatse van de bloed-hersen barriere op de flumazenil binding aan de GABAA-receptor in farmacoresistente patienten met temporaalkwab epilepsie, gebruikmakend van PET met [11C]flumazenil als ligand en tariquidar als P-gp blocker.

(2) Als na analyse van de data van de 12 farmacoresistente patienten wordt geconcludeerd dat flumazenil een P-gp substraat is, zullen 12 gezonde vrijwilligers geworven worden, om in deze groep ook de invloed van de P-gp functie ter plaatse van de bloed-hersen barriere op de flumazenil binding aan

de GABAA-receptor te bepalen. Door de PET-data van beide groepen met elkaar te vergelijken, kunnen we vervolgens de mate van P-gp upregulatie bij temporaalkwab epilepsie bepalen.

(3) Het bestuderen van het effect van tariquidar op de cerebrale bloedstroom.

(4) Als er een effect van tariquidar op de cerebrale bloedstroom is, zullen we de relatie tussen deze veranderingen in cerebrale bloedstroom en de opname van [11C]flumazenil opname in de hersenen bestuderen.

Onderzoeksopzet

Multi-center bewijs-van-het-concept studie in mensen.

Inschatting van belasting en risico

1) Stralingsbelasting.

De stralingsbelasting van 1100MBq [15O]water en 370 Mbq [11C]flumazenil is respectievelijk 0.5mSv en 2.5mSv. Iedere proefpersoon zal een totale stralingsdosis van 6mSv ontvangen. Ter vergelijking, de achtergrondstraling in Nederland is 2.0-2.5mSv/jaar. De totale stralingsbelasting valt dus binnen de normen die in Nederland gelden voor extra stralingsbelasting. Bij eerdere blootstelling aan straling zal gekeken worden of de (mogelijke) proefpersoon niet boven 10mSv totale stralingsbelasting (per jaar) uitkomt.

2) Reactie op de radiotracer of op de P-gp blocker.

De hoeveelheid toegediende [11C]flumazenil is verwaarloosbaar. [11C]flumazenil is een in de kliniek frequent toegepaste radiotracer. Bijwerkingen zijn nooit gerapporteerd bij deze tracer dosering die gebruikt wordt bij PET onderzoek. Tariquidar (P-gp blocker) wordt in een dosering toegediend (2mg/kg) die frequent is toegepast in andere klinische onderzoeken. Tariquidar kan een aantal bijwerkingen geven, die maar zelden voorkomen. Er kunnen voorbijgaande leverfunctie stoornissen en/of hemolyse optreden. Tevens kan Tariquidar kortdurend een lichte bloeddrukdaling veroorzaken. Een arts zal aanwezig zijn bij de toediening van de tracer (is 2x) en de P-gp blocker. Ook zal de bloeddruk en pols iedere 15 minuten gemeten worden gedurende de gift van de P-gp blocker en gedurende de tweede PET scan.

3) Intraveneuze - en intra-arteriele cannulatie.

Er is een heel klein risico op infectie of bloeding geassocieerd met intraveneuze en intra-arteriele catheters, welke worden voorkomen door de juiste technieken toe te passen

4) Bloedafname.

Bijwerkingen m.b.t. bloedafname zal geminimaliseerd worden door alleen personen te includeren met een Hb (hemoglobine) gehalte > 8 mmol / liter op de PET scan

dag (voor mannen) en > 7 mmol / liter (voor vrouwen). Er zal niet meer dan 500 ml bloed worden afgenomen in totaal gedurende het onderzoek (PET scan dag en screening vooraf). Personen die 3 maanden voor de PET scan substantieel bloedverlies hebben gehad of bloed hebben gedoneerd worden geexclueerd. Proefpersonen krijgen het advies om geen bloed te doneren tot 3 maanden na de PET scan procedure.

5) Discomfort gedurende het scannen.

Het kan oncomfortabel zijn om stil te moeten liggen in de camera's (zowel bij de PET- als MRI scan) en een proefpersoon kan zich hierdoor angstig voelen. Er zal voor de scans gezorgd worden dat de proefpersonen vertrouwd raken met de omgeving van de scans. Onze medewerkers zijn beschikbaar om steun te bieden en hulp bij het verminderen van angst, het comfort van de proefpersoon te optimaliseren en de proefpersoon ten alle tijde, op verzoek van de proefpersoon, uit de scan te kunnen halen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1007 MB Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1007 MB Amsterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Onderzoeksgroep:

- Diagnose farmacoresistente temporaal kwab epilepsie, gebaseerd op klinische evaluatie en (video-) EEG (elektro-encephalografie)
- Leeftijd tussen de 18-60 jaar
- Normale leverfunctie
- Normaal bloedbeeld
- Gewicht > 50kg
- Alle deelnemers moeten informed consent kunnen en willen geven (op schrift); Indien nodig (na subanalyse data patienten) zullen gezonde vrijwilligers worden geincludeerd:
- Leeftijd tussen de 18-50 jaar
- Goede lichamelijke gezondheid, wat geevalueerd zal worden middels afnama medische voorgeschiedenis/anamnese, lichamelijk (inclusief neurologisch) onderzoek en screenend laboratoriumonderzoek
- RDC (Research Diagnostic Criteria = "Diagnostische criteria bij onderzoek") nooit geestesziek zijn geweest
- Alle deelnemers moeten informed consent kunnen en willen geven (op schrift)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Iedere klinisch significante afwijking van een klinische laboratorium uitslag
- Ieder persoon die 30 dagen voor start van deelname aan dit onderzoek een medicijn in onderzoeksverband heeft gehad, of die staat ingepland om een medicijn in onderzoeksverband te krijgen
- Ieder persoon die benzodiazepine(s) heeft gebruikt in de maand voorafgaande aan deelname aan dit onderzoek
- Grote psychiatrische of neurologische aandoening anders dan temporaal kwab epilepsie met of zonder een bekend substraat
- Voorgeschiedenis van alcohol en/of middelenmisbruik (DSM-IV criteria)
- Stollingsstoornis in de voorgeschiedenis
- Iedere aanwijzing voor cardiovasculair lijden, waaronder ook nieuwe ECG afwijkingen
- Gebruik van non-steroid anti-inflammatoire medicatie of medicatie wat interfereert met P-gp, anders dan anti-epileptica
- MRI afwijkingen anders dan temporaal gelokaliseerde pathologie (bijv. mesiale temporale

sclerose, tumor) dat de oorzaak en/of het gevolg is van temporaalkwab epilepsie, en/of MRI afwijkingen anders dan witte stofafwijkingen of kleine incidentele lacunaire lesies zonder klinische diagnose

- Donatie bloed of substantieel bloedverlies in de afgelopen 3 maanden voor de PET scan dag
- Metale objecten in/aan het lichaam (bijv. pacemaker, clips)
- Gebruik van antitrombotica of acetylsalicylzuur

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-03-2010
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	11C-flumazenil
Generieke naam:	11C-flumazenil
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tariquidar
Generieke naam:	tariquidar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2009-013026-17-NL
CCMO	NL26248.029.09